

ANNÉE 1931

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Université)

Soutenue devant la Faculté de Médecine de Paris en 1931

PAR

JOSEPH STERNFELD

Né le 20 Février 1906, à Mor (Hongrie)

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DE LA GRANULIE CANCÉREUSE

Président de Thèse : M. le Professeur ACHARD.

LES PRESSES MODERNES
45, Rue de Maubeuge, PARIS

—
1931

I. — PROFESSEURS

Le Doyen M. BALTHAZARD.

MM.

Anatomie	ROUVIÈRE.
Anatomie médico-chirurgicale et chirurgie expérimentale	N...
Physiologie	N...
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	DESGREZ.
Bactériologie	LEMIERRE.
Parasitologie et histoire naturelle médicale ..	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales	BAUDOUIN.
Pathologie médicale	CLERC
Pathologie chirurgicale	LENORMANT.
Anatomie pathologique	ROUSSY.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	LEPER.
Hygiène et Médecine préventive.....	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	MÉNÉTRIÉR.
Pathologie expérimentale et comparée	RATHERY.
Hydrologie thérapeutique et climatologie ...	MAURICE VILLARET
Clinique médicale	(CARNOT.
	BEZANÇON.
	ACHARD.
	Marcel LABBÉ.
Hygiène et clinique de la première enfance ..	LEREBOULLET.
Clinique des maladies des enfants	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux ..	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	TEISSIER.
	DELBET.
Clinique chirurgicale	CUNEO.
	LEJARS.
	GOSSET.
Clinique ophtalmologique	TERRIEN.
Clinique urologique	LEGUEU.
Clinique d'accouchements	COUVELAIRE.
	BRINDEAU.
	JEANNIN.
Clinique gynécologie	J.-L. FAURE.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie ..	OMBRÉDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	VAQUEZ.
Clinique oto-rhino-laryngologique	SEBILEAU.
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique	SERGENT.
Clinique de la Tuberculose	LÉON BERNARD.
Professeur sans chaire	MAUCLAIRE,

II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM

Neurologie et Psychiatrie	ALAJOUANINE
Physiologie	BINET.
Pathologie médicale	AUBERTIN
Pathologie médicale	BÉNARD Henri.
Chimie biologique	ANNIL.
Pathologie chirurgicale	BROCCQ.
Pathologie médicale	BRULÉ.
Pathologie chirurgicale	CADENAT.
Pathologie médicale	CATHALA.
Pathologie médicale	CHABROL.
Pathologie médicale	CHEVALLIER.
Pathologie chirurgicale	DE GAUDART D'ALLAINES
Physique	DOGNON.
Pathologie médicale	DONZELOT.
Obstétrique	ÉCALE.
Urologie	FEY.
Pathologie expérimentale	GARNIER.
Bactériologie	GASTINEL.
Pathologie chirurgicale	GATELLIER.
Histologie	GIROUD.
Pathologie médicale	HARVIER.
Anatomie	HOVELACQUE.
Pathologie médicale	HUTINEL.
Hygiène	JOANNON.
Chimie biologique	LABBÉ (Henri).
Pathologie médicale	LAROCHE Guy.
Oto-rhino-laryngologie	LEMAITRE.
Anatomie Pathologique	HUGUENIN,
Pathologie chirurgicale	LEVEUF.
Pathologie mentale	LIAN.
Pharmacologie	HAZARD.
Pathologie chirurgicale	MONDOR.
Pathologie médicale	MOREAU.
Pathologie chirurgicale	MOULONGUET.
Pathologie chirurgicale	MOURE.
Histologie	MULON.
Anatomie Pathologique	OBERLING.
Anatomie	OLIVIER.
Médecine légale	PIÉDELIEVRE.
Obstétrique	PORTES.
Pathologie chirurgicale	OUËNU.
Physiologie	RICHET Fils.
Dermatologie et syphiligraphie	SÉZARY.
	(Pasteur)
Pathologie médicale	VALLERY-RADOT.
Obstétrique	VAUDESCAL.
Ophthalmologie	VELTER.
Histologie	VERNE.
Obstétrique	VIGNES.

III. — AGREGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

POUR LE SERVICE DES EXAMENS

	MM.
Pharmacologie	BUSQUET.
Obstétrique	GUENIOT.
Obstétrique	LEQUEUX.
Anatomie pathologique	LEROUX.
Parasitologie	NEVEU-LEMAIRE.
Histologie	RETTERRER
Physique	ZIMMERN.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE

(ANNEXE)

A TITRE PERMANENT

MM.		MM.	
ABRAMI.....	Clinique médicale	BASSET.....	Clinique chirurgicale
CHIRAY.....		CHEVASSU....	
DEBRE.....		HEITZ-BOYER	
DUVOIR.....		MATHIEU....	
FIESSINGER..		MOCQUOT ...	
LAIGNEL-		PROUST.....	
LAVASTINE		SCHWARTZ...	
		LE LORIER...	
MM.			
LEVY-SOLAL.....	Clinique obstétricale		
METZGER.....			

V. — CHARGÉS DE COURS

	MM.
Chargé du cours de chirurgie orthopédique chez l'adulte pour les accidentés du travail, les mutilés de guerre et les infirmes adultes	MAUCLAIRE, agrégé.
Stomatologie	FREY.
Éducation physique	CHAILLEY-BERT.
Radiologie clinique	LEDoux-LEBARD.
Puériculture	WEILL-HALLÉ.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MON PÈRE ET A MA MÈRE

*Témoignage d'affection et de
reconnaissance.*

A MA CHÈRE ANNA

AUX MIENS ET A MES AMIS

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR ACHARD

Professeur à la Faculté de Médecine de Paris

Médecin de l'Hôpital Cochin

Membre de l'Académie de Médecine

Membre de l'Académie des Sciences

*Que je remercie de m'avoir fait le grand
honneur de vouloir bien accepter la Prési-
dence de cette thèse.*

A MONSIEUR LE DOCTEUR BARIETY

Chef de Clinique à la Faculté

*Notre reconnaissance et nos remercie-
ments pour ses précieux conseils.*

A MES MAITRES DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE
DE PARIS

A MES MAITRES DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE
DE NANCY

Introduction - Historique

L'attention du monde médical fut attiré pour la première fois sur la nature des lésions concréreuses secondaires du poumon par la publication de WAGNER, en 1863, sur quatre cas de « cancer des vaisseaux lymphatiques pulmonaires et pleuraux ». Non qu'avant lui on ne connaissait pas la généralisation possible du cancer sur les poumons. Bien avant lui on a publié des observations d'autopsie des sujets morts de cancer, présentant des lésions pulmonaires qu'on voulait caractériser en les décrivant comme semblables, macroscopiquement, aux lésions tuberculeuses, sans déterminer leur nature de plus près. ANDRAL, dans ses Cliniques Médicales de 1840, cite un cas pareil, chez une femme morte d'un cancer de l'utérus. Cependant ces observations éparses n'ont attiré l'attention des médecins que comme des curiosités d'autopsie.

Mais dès la publication de WAGNER, on commença à s'occuper de la question de plus près, tant en France qu'à l'étranger. On s'attacha surtout à démontrer la nature néoplasique des lésions du poumon. (Thèse de

TROISIER, 1874.) Puis anatomo-pathologiquement la démonstration étant faite, on s'est efforcé de dégager une description clinique tout en recherchant l'étiologie et la pathogénie. Nombreux auteurs se sont occupés de la question.

L'attention de ces auteurs était surtout attirée sur les lésions massives et caractéristiques des vaisseaux lymphatiques, ainsi ils parlent dans leurs descriptions de lymphangites cancéreuses généralisées du poumon. D'autres auteurs, plus récemment, en prenant en considération surtout la symptomatologie clinique particulière de l'affection, ont décrit le même ensemble anatomo-clinique sous la dénomination de forme asphyxiante aiguë de la carcinose secondaire du poumon.

MM. HUGUENIN et DELARUE ayant publié tout dernièrement deux observations très intéressantes et instructives de cancer secondaire du poumon, insistent tout particulièrement sur l'analogie anatomo-macroscopique de ces lésions cancéreuses, avec la granulie pulmonaire tuberculeuse. Ils proposent de l'appeler pour cette analogie le syndrome : granulie cancéreuse. Cette dénomination nous paraît d'autant plus juste que les auteurs des observations publiées précédemment sont tous d'accord à constater et dire que la symptomatologie clinique de l'affection est tout à fait semblable à la symptomatologie

de la granulie tuberculeuse, à tel point que le diagnostic clinique est presque toujours établi dans ce sens.

Ayant eu l'occasion d'observer à l'hôpital Cochin dans le service de notre Maître, M. le Professeur ACHARD, un cas de métastase pulmonaire de cancer de l'estomac chez un homme de 53 ans, M. le Docteur BARIETY, Chef de clinique à la Faculté, nous a suggéré de le rapporter dans notre thèse.

Ce cas mérite vraiment d'être signalé, comme observation complète à l'appui de notre travail; l'évolution de la maladie avec toute la symptomatologie d'une granulie tuberculeuse, les résultats de l'autopsie révélant l'existence d'une granulie pulmonaire typique mais coexistant avec un cancer du pylore, enfin l'examen histologique démontrant que ces granulations sont constituées de cellules cancéreuses.

Etude Clinique

PREMIÈRE OBSERVATION

faite dans le service de M. le Professeur ACHARD

M... Maurice, chauffeur de taxi, âgé de 53 ans, entre à l'Hôpital Cochin le 26 septembre 1930 pour une dyspnée intense et progressive.

Le début des troubles actuels remonte à environ quatre semaines. Au début de septembre le malade s'est mis à tousser et à cracher, il ne s'est pas inquiété autrement de ces manifestations auxquelles il est habitué. Il nous apprend en effet que depuis 8 à 10 ans il est sujet à des bronchites répétées, surtout l'hiver, et il a d'abord pensé que cette « bronchite » évoluerait avec la même fugacité et la même bénignité que les précédentes. Malheureusement il n'en a pas été ainsi. Les phénomènes respiratoires loin de s'atténuer, n'ont fait qu'augmenter et surtout, il a commencé à étouffer. Cette dyspnée est d'abord apparue à l'effort, a rendu tout effort impossible et a obligé le malade dès le 10 septembre à cesser son travail et à garder le lit. En quelques jours elle est devenue continue, survenant sans cause apparente, s'exacer-

bant en paroxysmes insupportables au moindre effort, paroxysmes également fréquents la nuit et qui empêchent tout sommeil. Un médecin consulté a porté le diagnostic de défaillance cardiaque. Mais les toni-cardiaques associées au repos et à la diète lactée n'ont amené aucune amélioration et le malade s'est décidé à entrer à l'hôpital. En résumé, on est en présence de manifestations respiratoires dont le début remonte à environ quatre semaines et dont la dyspnée apparaît comme le symptôme le plus saillant. Ajoutons que ces troubles ne semblent pas être accompagnés d'élévation thermique. On ne trouve pas, non plus, d'autres signes qui puissent orienter vers l'hypothèse d'une défaillance cardiaque, pas d'expectoration abondante et rosée au cours des crises de dyspnée paroxystiques, pas de douleurs angineuses, jamais d'œdème des malléoles.

Quant au *passé plus lointain*, le malade insiste avec complaisance sur ces bronchites à répétition qui surviennent depuis plusieurs années, qui ne l'ont jamais inquiété d'ailleurs et pour lesquelles il ne s'est jamais fait examiner. Par contre, il faut l'interroger soigneusement et extirper de sa mémoire les *antécédents gastriques* qui remontent à une vingtaine d'années : vers 1910 le malade a présenté à différentes reprises des crises douloureuses épigastriques, survenant deux à trois heures après les repas, violentes, au point de le forcer à arrêter

momentanément ses occupations. Ces crises ne se sont qu'exceptionnellement accompagnées de vomissements. Une fois pourtant, l'une d'elles se serait terminée par le rejet de sang mélangé à des débris alimentaires. Mais cette hématomèse ne semble pas avoir eu de gravité particulière; en tous cas le souvenir qui est resté est assez vague et le malade ignore le diagnostic posé par le médecin qui le soignait.

D'ailleurs, à la suite d'un régime plus ou moins bien suivi, les crises douloureuses sont devenues moins violentes et moins fréquentes, les vomissements n'ont plus reparu et insensiblement tout est resté dans l'ordre. En 1914 il était parfaitement rétabli et il est parti pour la guerre qu'il a faite sur le front, sans jamais souffrir de l'estomac.

Il n'y a rien d'autre à signaler dans ces antécédents.

Quand nous voyons le malade pour la première fois, nous sommes en présence d'un homme pâle, fatigué, en proie à une suffocation, encore modérée les premiers jours, mais continue; l'examen va d'ailleurs augmenter considérablement cette dyspnée. Au repos, le nombre des mouvements respiratoires est de 32 par minute. L'expiration, surtout, apparaît pénible. L'examen des *poumons* permet d'entendre des râles de bronchite, disséminés de la base au sommet, des deux côtés; il n'y a aucune modification de la sonorité.

Le cœur bat au rythme de 110 par minute. Les bruits rapides apparaissent normaux, on ne perçoit ni bruit de galop, ni souffles orificiels. La tension artérielle au sphygmotensiomètre de Vaquez-Laubry est de 12-9.

Le reste de l'examen est négatif. La matité hépatique apparaît normale, le foie n'est pas douloureux à la palpation. L'examen de l'*abdomen*, et en particulier l'examen du creux épigastrique ne décèle rien d'anormal. Il n'y a pas d'œdèmes des membres inférieurs. Le taux des urines oscille entre 500 et 700 cc. par 24 heures; elles ne contiennent ni albumine ni sucre. La température est normale.

Bref, l'examen révèle une suffocation continue que des râles de bronchite disséminés ne suffisent pas à expliquer. L'hypothèse d'une défaillance cardiaque pour rendre compte d'une telle dyspnée apparaît peu satisfaisante, encore qu'un traitement toni-cardiaque, associé à la révulsion respiratoire soit institué à tout hasard. Malgré l'âge du malade, une dyspnée d'origine rénale n'apparaît guère plus vraisemblable; le dosage de l'urée dans le sang donne d'ailleurs un chiffre de 0 gr. 35.

Par contre, le contraste entre l'importance de la dyspnée d'une part, et l'insignifiance des signes d'auscultation pulmonaire et l'absence d'autres signes cliniques d'autre part, cadre avec l'hypothèse d'une granulie pulmonaire. L'examen radiologique confirme une telle hypo-

thèse : on voit au simple examen radioscopique les deux plaques pulmonaires parsemées d'un semis de taches opaques irrégulières, qui leur donne un aspect granulé caractéristique.

Nous pensons que malgré l'âge du malade, une pareille granulie est d'origine tuberculeuse; ce n'est pas seulement un argument de fréquence qui nous invite à nous ranger à la probabilité d'une telle étiologie, mais c'est surtout l'apparence primitive d'une pareille suffocation, ainsi que le long passé pulmonaire qu'on retrouve dans l'histoire de cet homme. Sans doute des examens répétés de crachats ne révèlent pas la présence de bacilles de Koch, mais ce n'est là qu'un signe négatif dont l'importance est nulle.

Le diagnostic de granulie pulmonaire ne fait que se confirmer les jours suivants. La dyspnée augmente progressivement tous les jours. Le nombre des mouvements respiratoires augmente régulièrement pour atteindre 64 par minute à la veille de la mort. La suffocation devient effrayante et le malade implore sans cesse secours contre elle, en mots entrecoupés, tant il a besoin de ses forces et de ne pas perdre un instant pour respirer. Les lèvres deviennent cyanosées, les ongles bleuissent. Le pouls augmente de fréquence à 120, 140, 160 et devient filiforme et incomptable, mais les bruits du cœur restent réguliers. La tension artérielle s'abaisse à 9 1/2-8. Les signes d'aus-

cultation pulmonaire demeurent les mêmes. La température est normale et ne monte à 38° que la veille de la mort. Cette dernière survient le 5 octobre.

L'autopsie est pratiquée le 7 octobre.

Dès l'ouverture de la cavité abdominale, on tombe au niveau de la petite courbure de l'estomac sur une masse dense, dure et fixe qui a envahi toute cette petite courbure sans s'étendre en bas jusqu'au pylore. La grande courbure apparaît respectée. Les ganglions de la petite courbure sont atteints; on ne constate pas la présence de ganglions anormaux rétro-pyloriques. Les organes voisins, le foie en particulier, apparaissent indemnes; on ne constate pas l'atteinte d'autres groupes ganglionnaires.

On trouve dans les deux poumons des granulations nombreuses, dispersées sans ordre; ces granulations apparaissent comme des petites masses saillantes, anguleuses et donnant la sensation classique de « grains de plomb ». Elles frappent par leur petit volume qui ne dépasse guère celui d'un grain de mil. Le parenchyme qui les entoure est souple et apparaît intact. La disposition de ces granulations dispersées semble sans rapport avec les bronchioles. Les ganglions médiastinaux et sus-claviculaires n'apparaissent pas atteints.

L'examen des autres organes ne révèle rien d'anormal.

EXAMENS HISTOLOGIQUES.

1° *L'examen des coupes d'estomac*, fait sur un fragment prélevé au niveau de la petite courbure à la limite de la masse ligneuse et de la muqueuse normale, révèle un épithélioma typique. En suivant la muqueuse on voit à un moment disparaître l'ordonnance des tubes glandulaires normaux. Ces tubes sont remplacés par de volumineux tubes cellulaires à noyaux bourgeonnants, s'étendant profondément jusqu'à la musculaire, elle-même disloquée. Les divisions nombreuses et atypiques, les atypies nucléo-protoplasmiques, la production de masses dégénératrices au centre des boyaux néoplasiques sont tout à fait caractéristiques. En d'autres points on constate l'envahissement encore plus net de la *muscularis mucosæ* et la destruction des plans sous-jacents. En certains points, la lumière des vaisseaux lymphatiques est occupée par une métastase néoplasique. Une réaction inflammatoire se trouve autour de nombreux vaisseaux sanguins.

2° *L'examen des coupes de ganglions* de la petite courbure montre le même envahissement néoplasique.

3° *L'examen des coupes de fragments pulmonaires* prélevés au niveau des granulations montre l'aspect suivant :

A un faible grossissement trois points sont à souligner :

- L'importance de la réaction congestive ;
- L'existence d'une alvéolite cancéreuse ;
- La présence de boyaux néoplasiques dans la lumière des lymphatiques.

Les parois alvéolaires, normales en certaines zones, sont en d'autres considérablement épaissies et fibreuses, rompues ailleurs et méconnaissables.

Les vaisseaux sont tous très dilatés, gorgés de globules rouges, surtout à la périphérie du nodule cancéreux. Nous n'avons retrouvé le phénomène de thrombose, décrit par certains auteurs, que dans une seule veine pulmonaire. La thrombose était constituée d'éléments cancéreux. Certains alvéoles sont bourrés de cellules néoplasiques sans qu'il soit possible d'attribuer une systématisation nette à cette alvéolite cancéreuse.

Enfin les lymphatiques périvasculaires et péribronchiques sont en grand nombre, remplis de boyaux cancéreux.

A un fort grossissement on est frappé par l'atypie des cellules cancéreuses, surtout au niveau des alvéoles. Dans certains lymphatiques on retrouve plus nettement un aspect cylindrique, parfois même une disposition pseudo-glandulaire.

En résumé: Un homme de 53 ans présente le tableau habituel d'une granulie pulmonaire : dyspnée, cyanose,

râles disséminés. A l'autopsie on trouve un cancer de l'estomac demeuré complètement latent et une granulie cancéreuse du poumon. Cette observation nous paraît appeler quelques remarques :

1° Au point de vue clinique, nous tenons à souligner :

a) Le caractère trompeur des signes pulmonaires qui font penser à une granulie tuberculeuse si l'on n'a pas notion d'un cancer original.

b) La latence de ce néoplasme gastrique qui, malgré son développement, n'avait pratiquement donné lieu à aucun signe dyspeptique. La métastase pulmonaire en a été l'accident révélateur.

c) L'existence des antécédents pulmonaires qui font penser que le malade était porteur depuis longtemps d'une infection tuberculeuse discrète. Ainsi le diagnostic erroné de la granulie tuberculeuse semble être confirmé par l'étude des antécédents.

d) L'examen radiologique qui nous donne une image tout à fait semblable à ce qu'on voit dans la granulie tuberculeuse.

2° Au point de vue anatomo-pathologique nous pouvons souligner :

a) La morphologie des lésions pulmonaires qui sont macroscopiquement semblables aux lésions de la tuberculose miliaire aiguë.

b) Absence de métastases sur les autres organes.

c) Intégrité des ganglions lymphatiques, excepté pour les ganglions de la petite courbure au voisinage immédiat du cancer primitif.

d) L'envahissement cancéreux de la lumière des vaisseaux lymphatiques au voisinage du cancer primitif, constaté sur les coupes de l'estomac.

e) Les lésions pulmonaires observées sur les coupes, pratiquées au niveau des granulations, consistent en :

- Alvéolite cancéreuse ;
- Lymphangite cancéreuse ;
- Réaction congestive périnodulaire.

f) Absence de lésions des artères, constatée par d'autres auteurs, excepté un thrombus veineux retrouvé en un seul endroit.

g) Atypie des cellules cancéreuses en général, mais rappelant à quelques endroits (dans certains lymphatiques) un aspect cylindrique, en disposition pseudo-glandulaire.

DEUXIÈME OBSERVATION

Observation de MM. HUGUENIN et DELARUE

Notre observation concerne une femme de 40 ans qui, ressentant de vives douleurs lombaires gauche en novembre 1927, doit peu après, cesser son travail. Le 10 janvier 1928 elle entre dans le service du docteur FIES-

SINGER; elle est très amaigrie, asthénique, un peu cyano-sée, subfébrile.

L'examen révèle chez elle l'existence d'une pleurésie séro-fibrineuse gauche à lymphocytes, d'un gros foie et d'une volumineuse tuméfaction de l'hypocondre gauche qui a tous les caractères d'une splénomégalie. Mais ce qui domine chez cette malade tout le tableau clinique, c'est une dyspnée très intense, avec polypnée (36 respirations à la minute) traduite subjectivement par une sensation d'angoisse, laquelle devient intolérable dès que la malade fait le moindre mouvement.

Cette dyspnée que ne soulage nullement une ponction évacuatrice de la plèvre, augmente de jour en jour. Une radiographie du thorax, révélant l'existence sur les deux plages pulmonaires de fines opacités, le diagnostic de tuberculose aiguë miliaire est posé. L'évolution semble le confirmer : dans les jours qui suivent, sont perçus à gauche, puis à droite des foyers de râles fins, les phénomènes de suffocation deviennent alarmants. Le 27 janvier survient une petite hémoptysie, laquelle précède de 24 heures la mort.

A l'autopsie: les deux poumons sont parsemés de nodules blanc-jaunâtre, pleins, non ramollis, de taille inégale, très arrondis et fort saillants sur la surface de l'organe d'où ils semblent tendre à s'énucléer. Autour de ces formations nodulaires, le parenchyme pulmonaire est le

siège d'une congestion diffuse.

Le foie est congestionné, volumineux, il contient deux ou trois noyaux de généralisation cancéreuse, du volume d'une noix.

La tumeur primitive est un cancer du rein gauche; elle forme dans le flanc gauche une énorme masse néoplasique qui refoule la rate sous le diaphragme.

L'étude histologique des lésions pulmonaires montre que celles-ci sont constituées par des formations épithéliomateuses dont l'histologie seule ne permet guère de préciser le point de départ, tant les éléments cellulaires qui les constituent sont dépourvus de caractères bien tranchés; ce sont des cellules grossièrement arrondies, volumineuses, fortement basophiles; en beaucoup d'entre elles se trouve un noyau monstrueux, ou en voie de division indirecte. Ces formations cancéreuses paraissent nettement systématisées au voisinage des arcs broncho-vasculaires, elles envahissent, pour la plupart un grand nombre de cavités alvéolaires, dont on peut çà et là, grâce aux colorations des coupes par l'orcéine, reconnaître les parois étouffées au sein de la masse néoplasique. Autour de celles-ci, le parenchyme pulmonaire est le siège d'une congestion si intense des capillaires inter-alvéolaires et des vaisseaux de moyen calibre que des ruptures hémorragiques se produisent çà et là dans les alvéoles. Il existe également une réaction alvéolaire préi-

nodulaire du type macrophagique, l'ensemble réalisant une sorte d'apoplexie péri-nodulaire.

Mais si la plupart des nodules sont ainsi situés dans un parenchyme pulmonaire fort congestionné, s'ils présentent un contour festonné qui résulte de leur topographie acineuse, il en est d'autres qui sont entourés d'une véritable coque conjonctive. Le contour de ces dernières formations est alors nettement arrondi; elles semblent véritablement enkystées par cette sclérose systématiquement disposée à leur périphérie.

TROISIÈME OBSERVATION

Observation de MM. HUGUENIN et DELARUE

Une femme de 39 ans est admise d'urgence, le soir de Noël 1929, à l'hôpital Saint-Antoine, dans le service du docteur BENSUADE, où elle sera examinée le lendemain matin par notre ami, le docteur P. HILLEMAND.

Elle est cyanosée, en proie à une dyspnée très intense, très pénible, laquelle a débuté, dit la malade, un mois auparavant et n'a fait jusqu'à ce jour que croître progressivement, nonobstant quelques rémissions passagères. L'existence d'une tachycardie intense, d'un gros foie donnant à penser à l'interne de garde qui la voit lors de son entrée, qu'il s'agit d'une défaillance cardiaque. Les toni-cardiaques usuels, une saignée, n'amènent aucune

amélioration de la dyspnée. Et d'ailleurs l'existence d'un petit épanchement pleural droit, le fait que l'abdomen est météorisé, douloureux, qu'il existe de la diarrhée, font bientôt penser que l'on se trouve en présence d'un syndrome asphyxique de tuberculose miliaire. Le 26 décembre, une légère rémission de la dyspnée permet de faire un examen radioscopique qui montre une obscurité diffuse des deux plages pulmonaires. Il n'est malheureusement pas possible de faire un cliché radiographique.

Le 28 décembre, la malade succombe au cours d'une crise de suffocation.

A l'autopsie: le diagnostic de tuberculose miliaire paraît tout d'abord devoir être confirmé.

Le péritoine pariétal et viscéral est parsemé de très fines granulations arrondies, de coloration grise-jaunâtre, opaques ; le foie est volumineux (2.200 grammes) et en dégénérescence graisseuse. La rate est volumineuse (poids: 320 grammes). Il existe dans le mésentère une masse irrégulière formée par une dizaine de ganglions englobés dans une gangue de tissu inflammatoire jaunâtre ; ces ganglions apparaissent à la coupe ramollis en leur centre et semblent être des ganglions caséeux.

Les deux poumons ont leur surface tapissée de quelques fausses membranes fibrineuses très lâches et translucides. Ils apparaissent à la coupe parsemés d'une innombrable quantité de très fins nodules ponctués, si

fins, si serrés, si voisins les uns des autres, qu'ils forment dans leur ensemble un véritable réseau. Il est d'ailleurs même à la loupe, fort difficile d'identifier des granulations et de les isoler les unes des autres; il s'agit plus d'un feutrage réticulé du parenchyme pulmonaire que de corps isolés, bien que en certains points apparaissent des formations un peu plus volumineuses, jaunâtres et nettement arrondies.

Sous la plèvre se voit fort aisément un réticulum jaunâtre très fin, homologue de celui que l'on constate à la coupe des poumons. Aux hilès existent de volumineux ganglions blanc-jaunâtre, ponctués de grains anthracosiques, à centre ramolli, comme les ganglions mésentériques.

L'aspect des lésions pulmonaires, que nous n'avions jamais rencontré au cours des nombreux examens de poumons atteints de tuberculose miliaire que l'un de nous a pu faire, n'a pas manqué de mettre notre attention en éveil; au cours même de cette autopsie, le diagnostic de granulie cancéreuse fut *envisagé*.

L'examen histologique du poumon révèle l'existence dans le parenchyme pulmonaire, d'une multitude considérable d'amas cellulaires néoplasiques, de taille très inégale sur les coupes; les uns ne paraissent constitués que par une dizaine d'éléments cellulaires, d'autres plus volumineux, occupant l'étendue de cinq à six alvéoles,

ont leur centre nécrosé, acidophiles, parsemés de quelques débris nucléaires. La forme de ces nodules cancéreux est très variable; ils apparaissent en certains points nettement arrondis, ils présentent ailleurs un contours ovalaire, et peuvent même former comme des véritables traînées linéaires.

Un examen des coupes au faible grossissement, permet de constater d'abord que toutes les cellules néoplasiques sont situées avec une remarquable systématisation, le long des bronches et des vaisseaux. Elles occupent le plus souvent des cavités très allongées, situées au contact même de l'adventice des axes broncho-vasculaires, bordées par des cellules endothéliales très aplaties, parfois tuméfiées.

Nous avons rapporté ces deux observations de MM. HUGUENIN et DELARUE, car elles présentent tant cliniquement qu'anatomo-pathologiquement, beaucoup d'analogies avec la nôtre.

Ils ont présenté ces deux cas à la Société d'Anatomo-Pathologie comme des granulies cancéreuses.

Au cours des pages qui suivent nous nous proposons à comparer et à commenter ces observations rapportées, tout en tenant compte également des autres observations rapportées avant nous sur la question, mais sous d'autres dénominations.

Symptômatologie - Évolution

Le cancer frappe surtout les individus qui ont dépassé la quarantaine. A ce point de vue, le sujet de notre première observation rapportée, semble confirmer la règle, car il s'agit d'une personne âgée de 53 ans. Mais il n'en est pas ainsi en général dans les granulies cancéreuses. On constate en effet que les généralisations pulmonaires aiguës à forme lymphangitique et granulique frappe plutôt dans un âge relativement jeune pour le cancer. Ainsi, nous trouvons que l'âge des malades ne dépasse pas les 40 ans dans la grande majorité des cas. Dans les observations examinées nous trouvons par exemple : deux observations de MM. HUGUENIN et DELARUE — 39 et 40 ans; une de M. OBERLING, 37 ans; une de M. BARD, 30 ans; une de M. LEMIERRE, 34 ans; une de M. LÆPER, 45 ans.

Du reste, c'est un fait d'observation connu que le cancer métastatique du poumon, non seulement dans sa forme aiguë, mais dans toutes ses formes, frappe de préférence les sujets ne dépassant pas la quarantaine.

M. BARD, se basant sur les observations jusqu'alors publiées, pensait que les hommes étaient plus souvent atteints. Mais il faisait une réserve à cause du petit nombre d'observations publiées. Et il avait raison, car les cas observés depuis, montrent que femmes et hommes sont atteints dans une fréquence sensiblement égale.

Il serait bien plus important que l'âge et le sexe, d'avoir des renseignements exacts sur les antécédents de ces malades. Il s'agit d'un cancer métastatique du poumon à manifestations cliniques aiguës. Mais bien avant le cancer du poumon, ces malades sont porteurs d'une tumeur primitive dans un autre organe quelconque de leur corps. L'étude des observations nous montre qu'il s'agit presque toujours d'une tumeur du tube digestif. Cette tumeur primitive qui évolue sûrement, depuis longtemps avant les premières manifestations du cancer secondaire pulmonaire, devait déjà se manifester par des signes cliniques propres à lui. Mais nous voyons dans les cas publiés, ainsi que dans notre première observation que la symptomatologie de ces tumeurs primitives est extrêmement fruste.

Le malade accuse bien quelques troubles digestifs vagues, comme amaigrissement, perte de l'appétit dans le cas de M. LEMIERRE, mais évidemment ce sont des signes insuffisants pour porter le diagnostic de cancer digestif.

Le malade de M. LÆPER attire bien l'attention par le récit de ces crises gastriques périodiques douloureuses, se répétant depuis 5 ans. Absence de vomissements, pas de méléna, ni hématomèse, conservation de l'appétit. Si ces signes peuvent éveiller l'attention du médecin, ils ne sont vraiment par suffisants pour porter le diagnostic de cancer de l'estomac.

Le malade dont nous rapportons le cas a un passé gastrique assez chargé : crises douloureuses gastriques, accompagnées de vomissements, il aurait eu même une fois une hématomèse. Mais tous ces accidents remontent à 20 ans, et depuis le malade n'a jamais souffert de l'estomac.

Il est vraiment difficile, en présence des symptômes aussi peu précis, de pousser plus loin l'investigation dans ce sens, car n'oublions pas que le malade est atteint au moment de cette exploration clinique de manifestations pulmonaires très graves et impressionnantes.

Ainsi la recherche des antécédents reste en général peu fructueuse, tout en étant très importante, car s'il ne permet pas le plus souvent de retrouver les symptômes cliniques d'un cancer primitif préexistant, les signes frustes permettront d'attirer l'attention dans cette direction et pourront être très utiles dans l'établissement d'un diagnostic.

Dans quelques observations publiées, on a pu retrou-

ver très nettement dans les antécédents la tumeur primitive (Obs. GIRODE). Mais dans la grande majorité des cas, c'est seulement l'autopsie qui a fourni l'explication des symptômes observés; ainsi dans notre cas rapporté.

Il nous paraît intéressant de remarquer que les maladies chroniques de l'appareil respiratoire, retrouvées dans les antécédents de ces malades, peuvent nous induire facilement en erreur dans l'établissement d'un diagnostic. Le malade de notre première observation par exemple, insistait tout particulièrement sur le fait qu'il était sujet à des bronchites à répétition, pour lesquelles il n'a d'ailleurs jamais consulté.

Le malade de M. LEMIERRE, avant de présenter les accidents aigus, était alité depuis trois semaines et on a porté le diagnostic de congestion pulmonaire.

Dans le cas de M. BARD, le malade toussait depuis des années, avait des hémoptysies trois ans avant, entré à l'hôpital avec le diagnostic de bronchite chronique tuberculeuse.

Voilà des antécédents qui ne sont pas à faciliter le diagnostic.

Le début de l'affection est variable. La maladie peut s'installer insidieusement, débiter par une toux sèche et des crachats peu abondants (1^{re} observation). Le malade ne s'inquiète pas autrement au commencement et il ne vient consulter que quand il voit que la légère oppres-

sion va en s'aggravant progressivement.

Il peut prendre la forme d'une pleurésie séro-fibrineuse (2^e obs.) qui ne tarde pas à être accompagnée par des phénomènes respiratoires très intenses.

Les phénomènes du début peuvent être très brusques également (obs. de M. LÆPER). Le malade ressent un point de côté aigu, suivi de crachats sanguinolents, à l'examen physique : signes de foyer pulmonaire à ce niveau, avec réaction pleurale, le tableau clinique de l'infarctus pulmonaire. MM. LÆPER et TURPIN appellent « forme embolique massive » cette variété de granulie pulmonaire.

Indépendamment de la façon dont elle a débuté, la maladie évolue plus ou moins vite vers la période d'état. La symptomatologie de cette période est beaucoup plus uniforme que celle de la période de début.

Ce qui frappe avant tout à ce moment, c'est le symptôme capital : *la dyspnée*. Toutes les observations sont d'accord à souligner ce fait. La dyspnée est continue, augmente progressivement, mais ce qui la caractérise surtout, c'est qu'elle peut redoubler d'intensité brusquement, sans cause apparente (BARD). L'intensité de la dyspnée est impressionnante, elle est douloureuse; le malade se plaint qu'il étouffe, il est obligé de s'asseoir pour pouvoir respirer. La respiration est haletante, pénible, demande au malade des efforts constants, rendant

pour lui-même la parole lourde. C'est surtout l'expiration qui est difficile (1^{re} obs.).

Le nombre des mouvements respiratoires (1^{re} obs.) peut être au début 32 à la minute, pour augmenter au chiffre de 64 par minute à la période qui précède la mort.

A la suite de cette dyspnée intense, on trouve comme conséquence, la cyanose. Les lèvres deviennent cyanosées et les ongles bleuissent. La cyanose augmente avec la progression de la dyspnée. Les extrémités deviennent froides.

Le tableau clinique est très dramatique, le malade en proie à une asphyxie aiguë et qui mène avec certitude vers l'échéance fatale, sans savoir les moyens pour soulager efficacement la souffrance ou retarder sensiblement la fin.

En dehors de la dyspnée et ses conséquences, on a noté dans quelques observations un peu de toux, avec expectoration muqueuse peu abondante (obs. de M. LEMIERRE).
Signe d'importance minime.

Comme signes physiques, il est assez difficile de dégager des observations des renseignements utiles, sinon leur absence. Dans un grand nombre de cas on ne trouve aucun symptôme physique spécifique. Cette absence de signes, coexistant avec une dyspnée si intense, peut même aider dans l'établissement du diagnostic.

Néanmoins dans certains cas on trouve à l'auscultation quelques râles de bronchite, mais alors il peut s'agir d'un ancien bronchitique (1^{re} obs., obs. de M. BARD).

On peut trouver parfois à la percussion des zones de matité des deux bases avec abolition du murmure vésiculaire à l'auscultation (2^e obs., obs. de MM. BERNARD et CAÏN). Si l'on fait alors une ponction exploratrice, on obtient un liquide séro-fibrineux qui contient à l'examen des lymphocytes (cas de MM. BERNARD et CAÏN) ou des éléments endothéliaux (obs. de M. LEMIERRE) et qui, dans quelques cas, est hémorragique (ob. de M. BERNARD, obs. de M. LEMIERRE). Ici, c'est le tableau clinique de la pleurésie qui masque l'atteinte pulmonaire plus profonde. Soulignons que l'intensité de la dyspnée n'est pas en rapport avec le peu d'importance de l'épanchement.

Il est intéressant de remarquer que l'étude de la température peut nous être très utile pour faire notre diagnostic. Nous constatons qu'elle est peu élevée, en disproportion avec les signes fonctionnels. Elle dépasse exceptionnellement 38°. Chez notre sujet la maladie a évolué sans aucune température, pour monter à la veille de la mort à 38°.

L'examen radioscopique a été pratiqué chez le malade de notre première observation; on trouve les deux plaques pulmonaires parsemées d'un semis de taches opaques irrégulières qui leur donne un aspect granité caractéristique.

téristique. Chez la première malade de MM. HUGUENIN et DELARUE, on trouve à la radiographie les deux plages pulmonaires parsemées de fines opacités, pareilles à ce qu'on voit dans la tuberculose miliaire aiguë.

Nous voyons que l'examen radiologique donne des renseignements assez précis; nous avons une image semblable à ce qu'on voit dans certains cas de granulie tuberculeuse.

L'examen des autres appareils ne donne pas d'indications très utiles pour le diagnostic. Nous avons déjà dit plus haut que le plus souvent le cancer primitif ne se manifeste pas avec des signes cliniques assez caractéristiques pour pouvoir le diagnostiquer avant sa généralisation pulmonaire. Il en reste ainsi pendant la période d'état. S'il se manifeste, alors il continue à se montrer avec des signes cliniques très discrets.

Dans quelques cas on a constaté l'atteinte du foie, se manifestant cliniquement par l'augmentation de son volume et par sa consistance dure (ob. LEMIERRE).

Le cœur est troublé dans son fonctionnement par la gêne de la petite circulation. On le voit se fatiguer par la progression de l'asphyxie. Le pouls devient rapide, filiforme et incomptable. Chez notre malade, à son entrée le nombre des pulsations était 110 à la minute pour augmenter jusqu'à 160 pour la veille de son décès.

La tension artérielle s'abaisse avec la progression de

la dyspnée. Chez notre malade elle était à 12-9 à l'entrée (avec le Vaquez-Laubry) pour abaisser à 9 1/2-8 la veille de sa mort.

En résumé: le tableau clinique de la granulie cancéreuse serait le suivant :

Un sujet de 30 à 40 ans voit apparaître chez lui une toux sèche, avec une légère gêne de la respiration. Il y a quelque temps déjà qu'il se plaint de troubles digestifs (crise gastrique, vomissements, inappétence, rarement hématomèse) qui ne sont pas en général assez caractéristiques pour pouvoir porter le diagnostic de cancer à l'estomac. Dans un laps de temps de 2 à 3 semaines, ou quelquefois très brusquement, la petite gêne de respiration, ressentie au début augmente à tel point que la dyspnée devient le symptôme capital et caractéristique.

Le malade, assis sur son lit, « étouffe », a soif d'air. La suffocation devient effrayante et le malade implore sans cesse secours contre elle, en mots entrecoupés, tant il a besoin de ses forces et de ne pas perdre un instant pour respirer. Son visage exprime l'angoisse, les lèvres deviennent cyanosées, les ongles bleuissent. Pas de température ou très peu. Le pouls est filant, incomptable. L'examen des poumons donne des signes physiques banaux, ne correspondant pas à la gravité de ce tableau

clinique. Sans rémission, l'asphyxie progresse, la dyspnée augmente, le malade assiste consciemment à son agonie ou parfois perd la connaissance quelques heures avant que survienne la mort fatale.

L'évolution de la maladie est rapide. La durée, à partir du moment où se sont manifestés les premiers symptômes par une oppression insignifiante, jusqu'à la terminaison par asphyxie n'excède guère trois à quatre semaines.

Anatomie Pathologique

C'est l'autopsie qui va nous donner l'explication des phénomènes cliniques observés. Au point de vue macroscopique, les résultats de la nécropose des trois observations rapportées nous sont particulièrement concordantes.

A l'ouverture du thorax, on trouve dans les deux poumons de nombreuses granulations, apparaissant comme de petites saillies, donnant la sensation classique de « grains de plomb » (1^{re} ob.). Les granulations frappent par leur petit volume qui ne dépasse guère celui d'un grain de mil. Leur coloration est jaunâtre. Elles peuvent être plus volumineuses et de tailles inégales (2^e ob.). Leur nombre et leur densité peut être tel qu'elles semblent former un véritable réseau (3^e obs.).

Autour de ces formations granuleuses le parenchyme est le siège d'une congestion intense et diffuse (2^e obs.). Ces granulations peuvent être observées ailleurs que dans les deux poumons. Ainsi on les a retrouvées avec les mêmes caractères sur le péritoine et sur la plèvre (2^e obs.).

Les ganglions médiastinaux et sus-claviculaires ne paraissent pas être atteints, mais chez la deuxième malade de M. HUGUENIN (3^e obs.), on trouve que tant les ganglions mésentériques que les ganglions médiastinaux sont englobés dans une gangue de tissu inflammatoire et à la coupe ils sont ramollis en leur centre, et semblent être caséux.

Ces lésions anatomo-pathologiques ne semblent pas être différentes en rien, macroscopiquement, des granulations de tuberculose miliaire aiguë.

Dans les autres observations publiées précédemment, on retrouve souvent la même description des granulations.

Dans un cas de M. BARD, le poumon apparaît semé de nombreux points blanchâtres, très petits, et faisant saillie, « donnant par endroits l'aspect de granulie miliaire ».

Dans l'observation de M. LEMIERRE, on trouve des « granulations jaunâtres sur la surface pleurale et de très nombreuses granulations d'apparence tuberculeuse dans le parenchyme ».

Chez le malade de M. LÆPER, « toute la surface des deux poumons est couverte de granulations miliaires » mais on trouve également des nodules néoplasiques de plus grandes dimensions.

Les auteurs de quelques observations insistent sur le

réseau jaunâtre que dessinent les lobules pulmonaires « ils forment (les lymphatiques) des cordons cylindroïdes ou moniliformes blanc-jaunâtres, saillants, larges de 2-3 millimètres ». (Ob. GIRODE.)

Dans une observation de M. LÉON BERNARD, les éléments du hile étaient noyés dans une nappe scléreuse d'aspect lardacé. Cette sclérose qui environnait les ganglions inter-bronchiques, se continuait le long des bronches et contenait les vaisseaux lymphatiques cancéreux. Dans notre observation nous n'avons pas retrouvé ces aspects particuliers.

En poursuivant l'exploration méthodique de tous les organes sur la table d'autopsie, on retrouve presque toujours la tumeur primitive qui est le plus souvent une tumeur digestive. Ainsi dans notre première observation rapportée, à l'ouverture de la cavité abdominale, au niveau de la petite courbure de l'estomac, on trouve une masse dense, dure, et fixe qui a envahi cette petite courbure sans s'étendre jusqu'au pylore. Les ganglions de la petite courbure sont atteints. On ne constate pas de lésions d'autres groupes ganglionnaires.

Dans un cas de M. LÉON BERNARD, la tumeur primitive était un cancer du sein et dans la première observation de MM. HUGUENIN et DELARUE, un cancer du rein.

On peut observer parfois des lésions métastatiques des autres organes, le plus souvent atteint est le foie.

L'examen histologique va nous démontrer la véritable nature de cette granulie, pouvant être considérée macroscopiquement comme semblable aux granulations tuberculeuses.

Sur les coupes pratiquées au niveau de ces granulations, on retrouve au microscope, comme lésion histologique : *le nodule cancéreux*. Ce sont des formations épithéliomateuses, dont les éléments cellulaires qui les constituent sont dépourvus de caractères bien tranchés (2^e obs.). Malgré l'atypie de ces cellules, on peut retrouver plus nettement dans les lymphatiques un aspect cylindrique, parfois même une disposition pseudo-glandulaire (1^{re} obs.). (Il s'agit de métastases d'un cancer de l'estomac.) Dans beaucoup de ces cellules on trouve un noyau monstrueux, où on voit des divisions indirectes (2^e obs.).

La forme de ces nodules est différente : en certains points ils sont nettement arrondis, ailleurs ils ont un contour ovalaire et peuvent même former des trainées linéaires (3^e obs.). Dans ces deux observations, MM. HUGUENIN et DELARUE décrivent ces formations nodulaires, comme nettement systématisées au long des axes broncho-vasculaires. Dans notre première observation, nous n'avons pas retrouvé si nettement cette systématisation.

Les éléments néoplasiques se trouvent en grand nom-

bre à l'intérieur des parois des alvéoles pulmonaires, en formant ce qu'on appelle une *alvéolite cancéreuse*. Dans certains cas, les cellules néoplasiques groupées à l'intérieur d'un alvéole, forment un important amas, en remplissant presque tout l'alvéole. En d'autres points, les parois alvéolaires sont rompues sous la poussée de la prolifération néoplasique, et l'architecture pulmonaire est difficile à reconnaître dans une masse de cellules épithéliales. Les parois alvéolaires sont en d'autres zones épaissies et fibreuses (1^{re} obs.).

Autour de ces alvéoles cancéreux, on peut trouver parfois quelques alvéoles atteints d'alvéolite œdémateuse. Alvéoles, distendus par l'œdème, contenant des cellules endothéliales desquamées et des globules rouges (obs. LÉPER).

L'existence et l'importance des lésions cancéreuses des vaisseaux lymphatiques est bien décrite par de nombreux auteurs. Ce sont les vaisseaux lymphatiques péri-vasculaires et péri-bronchiques qui sont comme remplis de boyaux cancéreux (1^{re} obs.). La paroi des lymphatiques ne présente pas d'altérations importantes. Elle est un peu épaissie. Le fait le plus remarquable est la disparition de l'endothélium, dans certains cas (obs. BERNARD). Ces lésions lymphangite cancéreuse semblent exister parfois à l'état de pureté, sans qu'elles soient accompa-

gnées par des lésions alvéolaires ou vasculaires (obs. BERNARD, obs. BARD).

Le poumon est le siège d'une congestion intense. Les vaisseaux sont tous très dilatés, gorgés de globules rouges, surtout à la périphérie des nodules cancéreux. Cette dilatation peut être tellement intense que des raptus hémorragiques se produisent çà et là dans les alvéoles (2^e obs.).

En d'autres endroits, la réaction péri-nodulaire n'est pas congestive, mais conjunctivo-fibreuse. Les nodules cancéreux semblent véritablement enkystés par une sclérose systématiquement disposée à leur périphérie (2^e obs.).

Les vaisseaux sanguins peuvent être aussi le siège de l'envahissement cancéreux, mais les observations le concernant sont plutôt rares. De ce point de vue le malade de MM. LÆPER et TURPIN est tout à fait instructif.

Chez ce malade, on a trouvé nettement des lésions artérielles, consistant dans une artériolite oblitérante, atteignant surtout les fines artérioles, et les artères de moyen calibre. Le thrombus est constitué d'embolus néoplasiques non adhérents au paroi. Les parois vasculaires ne sont pas altérées. Au niveau des cloisons de nombreuses capillaires inter-alvéolaires sont bourrées également de cellules néoplasiques. On a trouvé aussi

qu'il y avait des veines atteintes de phlébite partiellement oblitérante.

Chez le même malade, il existe dans certaines bronches de l'infiltration néoplasique, déformant la paroi bronchique et dans la lumière de cette même bronche des amas de cellules néoplasiques.

Dans les observations rapportées par nous, nous n'avons trouvé qu'une thrombus veineuse en un seul endroit, mais pas de lésions artérielles, ni bronchiques.

En résumé: la lésion histologique retrouvée avec plus de constance et de netteté, est le nodule cancéreux, caractérisé principalement par :

L'alvéolite cancéreuse;

La lymphangite cancéreuse;

La réaction congestive et fibro-conjonctive péri-nodulaire.

L'examen histologique de la tumeur primitive, qui est le plus souvent digestive, nous montre d'habitude des lésions histologiques classiques, caractérisant ces sortes de cancers.

Ainsi, par exemple, dans notre cas, où il s'agissait d'un cancer de la petite courbure de l'estomac, le microscope a montré qu'il existe un épithélioma typique.

Il est intéressant pour connaître la voie suivie par les cellules néoplasiques, de savoir l'état des ganglions lymphatiques et des vaisseaux, au voisinage de la tumeur.

Chez notre malade nous trouvons en effet que le néoplasme a envahi les ganglions et qu'en certains points la lumière des lymphatiques est occupée par des cellules cancéreuses, en plus il existe une réaction inflammatoire autour de nombreux vaisseaux sanguins.

Etiologie et Pathogénie

Nous avons vu dans les chapitres précédents que la granulie cancéreuse ou carcinomatose miliaire aiguë est un cancer métastatique du poumon.

Elle apparaît chez les sujets relativement jeunes, entre 30 et 40 ans, sans distinction du sexe.

Le cancer primitif, en faisant contraste avec ses métastases, évolue le plus souvent lentement, insidieusement, avec très peu de symptômes cliniques, à tel point que son diagnostic ne se fait que sur la table d'autopsie. La tumeur qui a servi de point de départ à la métastase, siège le plus souvent sur l'estomac ou sur le duodénum.

Dans les seules observations de MM. BERNARD et CAÏN, la tumeur primitive se trouvait dans le sein, et dans celle de MM. HUGUENIN et DELARUE dans le rein gauche. Mais ces cas semblent être des exceptions si on prend en considération que dans les autres cas publiés il s'agissait de cancer de l'estomac ou du duodénum. On pouvait même dire que la granulie cancéreuse est une métastase aiguë pulmonaire d'un cancer digestif.

Il est bien difficile de préciser la date de l'apparition

de la métastase pulmonaire au cours de l'évolution d'un cancer. Car presque toujours il évolue sans bruit. Néanmoins il est très vraisemblable qu'au moment où la généralisation se traduit par des symptômes cliniques bruyants, le cancer existait et évoluait déjà depuis fort longtemps.

Mais il y a encore d'autres questions qui se posent à propos de l'étiologie, que les observations publiées n'expliquent pas suffisamment.

L'envahissement électif et massif des poumons quand les autres organes sont respectés par la métastase. Comment expliquer ce phénomène ?

On pouvait invoquer l'affinité possible de certaines cellules néoplasiques pour certains parenchymes plutôt, que pour d'autres. C'est cette thèse qu'appuieront les expériences de LEVIN et SITTENFIELD **qui, en** injectant chez le rat, par voie jugulaire les cellules néoplasiques d'un sarcome de souris d'une part, d'une tumeur de type cancer épithélial d'autre part, ont obtenu dans le premier cas des métastases hépatiques, dans le second des métastases pulmonaires. Le résultat de cette expérience montre bien qu'il existe une affinité élective de cellules cancéreuses en se généralisant, au moins chez l'animal.

On pourrait aussi invoquer pour expliquer cette généralisation élective sur le poumon, l'état antérieur de moindre résistance dans laquelle ce poumon se trouvait

par le fait d'une affection pulmonaire préexistante ou d'un traumatisme quelconque.

C'est une question qui doit rester sans réponse si l'on ne veut pas se hasarder dans l'hypothèse, car les observations ne nous renseignent pas suffisamment pour pouvoir tirer des conclusions satisfaisantes dans un sens ou dans l'autre.

Il nous semble préférable de retenir la possibilité de l'affinité élective de cellules cancéreuses, phénomène dont la réalité est démontrée par l'expérience, pour expliquer l'étiologie de la granulie pulmonaire cancéreuse.

Le mécanisme de l'envahissement du poumon par le processus cancéreux a suscité de nombreuses interprétations. TROISIER, le premier dans sa thèse, a essayé de donner une explication. Puis viennent les travaux de GIRODE, BARD, LÉPER et TURPIN.

Il y a trois voies par lesquelles un cancer peut envahir le poumon (GIRODE).

— Par propagation directe : le cancer se propage en continuité, envahissant le péritoine et de là les plèvres par les canaux lymphatiques qui traversent le diaphragme.

— Par voie sanguine : les éléments néoplasiques peuvent passer dans la petite circulation par l'intermédiaire de la veine porte et du cœur droit, et emboliser le poumon. (Obs. LÉPER.)

— Par voie lymphatique : les lymphatiques cancérisant les ganglions tributaires de l'organe primitivement infecté, puis par voie récurrente, par l'intermédiaire du canal thoracique, envahissement des lymphatiques pulmonaires.

Nous croyons qu'étant donné le tableau clinique et les résultats des autopsies pratiquées, la propagation du cancer secondaire du poumon, dans sa forme aiguë, granuleuse, ne se fait pas par voie directe.

L'observation publiée par M. LÆPER serait très en faveur de l'envahissement se produisant en partie par voie sanguine. En effet, dans cette observation, les accidents reproduisent le tableau clinique de l'embolie pulmonaire, puis à l'autopsie on retrouve des nodules cancéreux peu importants dans le foie, dans l'endocarde, sur la valvule tricuspide et enfin dans les poumons, des nodules très nombreux. Ce qui montrerait que la voie empruntée par les cellules cancéreuses aurait été la veine porte, ensuite à travers le cœur droit par intermédiaire des capillaires se fait l'infection des alvéoles et des bronches pulmonaires. Et en réalité, dans ce cas, on retrouve sur les coupes histologiques que les artères de moyen calibre et les capillaires sont le siège d'un processus d'embolie en masse, sur les deux poumons, et ce serait par la voie des capillaires que se sont produites les végétations à

l'intérieur des alvéoles et dans la profondeur des parois bronchiques et des tuniques veineuses.

Etant donné le peu d'importance des lésions cancéreuses du foie, il faut cependant admettre que les cellules néoplasiques embolisantes pouvaient être très bien apportées dans le cœur droit en passant par le canal thoracique.

Ici nous arriverons à la troisième possibilité du mécanisme de l'envahissement. Par voie lymphatique, par l'intermédiaire du canal thoracique.

Ce mécanisme correspondrait quelquefois avec les résultats de l'autopsie et des faits d'observation. (Obs. BARD, obs. GIRODE.) Dans de nombreuses observations on constate, en effet, l'intégrité des autres organes que le poumon. Par contre les lésions cancéreuses du canal thoracique. (Obs. GIRODE.)

Chez notre malade, on retrouve sur les coupes de la tumeur primitive que la lumière des lymphatiques est occupée par une métastase néoplasique. Le foie et le cœur semblaient intacts. On ne retrouve pas grand chose comme lésions cancéreuses des vaisseaux sur les coupes du poumon, excepté pour une veine en un seul endroit qui paraît être le siège d'une thrombose néoplasique. Par contre, les lymphatiques pulmonaires sont cancérisées en masse.

Nous pensons, en conclusion, qu'en principe toutes les

trois voies sont possibles pour la généralisation cancéreuse, mais à cause des allures brusques et de l'évolution rapide de l'affection et des lésions histologiques retrouvés à l'autopsie, que c'est par voie sanguine et par voie lymphatique qu'elle semble plutôt se produire dans la granulie cancéreuse.

Le mécanisme de la mort, en connaissant les lésions histologiques du poumon, est désormais facile à expliquer.

On conçoit aisément que le champ de l'hématose soit considérablement rétréci dans un poumon criblé de nodules cancéreuses, où d'un côté les vaisseaux sanguins et lymphatiques avec les alvéoles sont en grande partie envahis par le processus cancéreux, de l'autre côté il existe une congestion intense dans les parties du poumon respectées par le néoplasme. Ce rétrécissement du champ de l'hématose augmente progressivement avec l'importance du processus cancéreux qui se traduit cliniquement par le symptôme capital de la maladie, la dyspnée intense et progressive.

Au processus de l'extension du cancer et la réaction congestive du parenchyme pulmonaire encore respecté, vient s'ajouter un fait de troisième ordre : l'œdème. Cet œdème, dont l'apparition se traduit cliniquement chez le malade qui jusqu'alors ne se plaignait que de l'oppression de plus en plus gênante par un redoublement de

l'intensité de la dyspnée. Il serait du, pour MM. LÉPER et TURPIN, à des phénomènes vaso-moteurs, déclanchés par l'irritation. C'est l'appareil neuro-vasculaire du poumon réagissant par la congestion œdémateuse active qui précipite le dénouement en provoquant l'asphyxie aiguë et l'insuffisance cardiaque.

Diagnostic

La granulie cancéreuse est une maladie très rare. Cliniquement elle se présente avec une symptomatologie telle que sa confusion est très difficile à éviter avec une autre maladie du poumon qui est beaucoup plus fréquente et qui se présente avec la même allure clinique : la granulie tuberculeuse aiguë. Est-ce sa ressemblance avec la granulie tuberculeuse ou son extrême rareté qui fait qu'on n'y pense jamais et on fait toujours cliniquement le diagnostic de tuberculose miliaire aiguë, pour n'être détrompé qu'en faisant le nécrops. Peut-on séparer cliniquement la symptomatologie de la granulie cancéreuse de la granulie tuberculeuse ? Peut-on faire un diagnostic au moins de probabilité ? Nous allons essayer de le faire en comparant les éléments essentiels et caractéristiques des observations publiées, et d'en tirer les symptômes pathognomoniques.

La dyspnée, signe le plus frappant de l'affection, n'est pas très caractéristique en elle-même. On peut la retrouver avec les mêmes caractères d'intensité et de brutalité dans la granulie tuberculeuse (thèse de CLAUDE). La cyanose également, suit la dyspnée.

L'absence de fièvre serait plus caractéristique, coexistant avec une telle dyspnée. Nous voyons des observations que la granulie cancéreuse évolue sans ou avec très peu de température. Dans aucun des cas publiés elle ne dépassait pas 38°.

Mais souvent elle évolue sans température (1^{re} obs.). La granulie tuberculeuse au contraire, a dans son tableau clinique la fièvre, mais pas constamment.

MM. BEZANÇON et CLAUDE ont décrit une forme de granulie, apparaissant chez les tuberculeux pulmonaires chroniques, dans laquelle le syndrome asphyxique est produit par des phénomènes congestifs, intenses, péri-tuberculeux, accompagné d'hémorragies alvéolaires, qui évolue sans température.

Dans la granulie ordinaire, on voit parfois quelques jours de grande fièvre, au début, retomber à la normale passagèrement, pour remonter ensuite.

« C'est pour cela, comme dit M. BARD, qu'il faut « rechercher » cette fièvre. Elle est irrégulière, capricieuse, se montrant à certains moments de la journée ou certains jours. M. BARD recommande de prendre la température plusieurs fois dans la journée pour la dépister.

Ainsi l'absence et le peu d'importance de la température permettraient de faire une différenciation de la granulie tuberculeuse, excepté pour sa forme apyrétique. Nous dirons tout de suite l'énorme difficulté qui se pré-

sente de baser un diagnostic sur ce signe, car comme nous avons vu plus haut, il est incertain.

L'absence des signes physiques pulmonaires à l'auscultation et à la percussion se voit également dans la granulie tuberculeuse.

Il y a un signe qu'on retrouve presque toujours dans la granulie tuberculeuse, c'est l'amaigrissement rapide et considérable, qui précède et accompagne l'éclosion des symptômes aigus. Le malade « fond » selon l'expression classique. Dans la granulie cancéreuse on ne retrouve pas cette rapidité de l'amaigrissement.

Dans la granulie tuberculeuse, on voit très souvent des troubles cérébraux, l'état typhoïde et parfois le délire. Par contre, dans la granulie cancéreuse, les malades conservent plutôt leur lucidité, et ils assistent à leur agonie, sauf un peu de coma, tout à fait à la fin.

L'examen radiologique pourrait être plus utile, peut-être, pour un diagnostic différentiel ? Il n'en est pas ainsi. On trouve à l'examen radiologique que les poumons sont parsemés de fines opacités qui leur donnent un aspect granité. Renseignement tout à fait comparable à ce qu'on voit dans quelques cas de tuberculose miliaire aiguë.

Il est évident qu'il nous serait de la plus grande utilité pour l'établissement d'un diagnostic d'avoir des renseignements exacts sur les antécédents de ces malades. Si

nous constatons que notre malade est porteur depuis quelque temps d'une lésion cancéreuse, de l'estomac par exemple, nous pourrions songer plus facilement à la possibilité d'une généralisation à forme de granulie pulmonaire.

Mais généralement les signes de la tumeur primitive sont très peu caractéristiques, et on ne le diagnostique pas. Le cancer de l'estomac chez les sujets jeunes reste souvent longtemps latent.

Nous dirons pour cela que quand nous sommes en présence d'une granulie que nous soupçonnons ne pas être tuberculeuse, il faut explorer avec le plus grand soin le tube digestif, avec l'aide du laboratoire et de la radiologie, pour dépister s'il y a un néoplasme latent.

Dans les antécédents des malades on peut trouver quelquefois les symptômes qui font songer à une atteinte antérieure du poumon par la tuberculose. Dans ces cas, naturellement, l'erreur sera complète, car on pensera inévitablement qu'on est en présence d'une granulie tuberculeuse chez un malade atteint de tuberculose pulmonaire chronique et peu évolutive jusqu'ici. Pourtant la tuberculose même, peut très bien coexister avec le cancer.

Il nous reste à nous adresser au laboratoire quand la clinique est défailante. D'après beaucoup d'auteurs, la granulie tuberculeuse serait une septicémie. On pourrait dans ce cas rechercher les bacilles de Koch dans le sang.

Mais ils sont difficiles à mettre en évidence et n'y sont pas constamment. Pour les déceler, il existe un moyen très sûr et sensible, c'est l'inoculation au cobaye. Mais nous n'aurons la réponse que dans trois semaines au plus tôt et jusqu'alors l'autopsie nous avait fait faire le diagnostic.

Mais pour d'autres auteurs, l'inoculation au cobaye dans la granulie tuberculeuse serait sans résultat, car il n'y aurait pas de septicémie.

Est-ce qu'il y a d'autres affections avec lesquelles le diagnostic différentiel peut être discuté ?

Une maladie du cœur à la phase asystolique ? Il pourra être éliminé par l'examen méthodique de l'appareil circulatoire et par l'inefficacité de médications cardiaques.

L'œdème aigu du poumon se différenciera en général assez facilement par une expectoration caractéristique et par ses signes d'auscultation.

En résumé : nous dirons que le diagnostic clinique de granulie cancéreuse est très difficile à faire, et on est porté presque toujours à la confondre fatalement avec la tuberculose miliaire aiguë.

Néanmoins, la constatation des antécédents dyspeptiques chez un malade atteint de dyspnée intense, sans

température, nous fera songer avant d'établir le diagnostic de tuberculose miliaire aiguë à la possibilité d'une généralisation cancéreuse à forme de granulie pulmonaire.

Conclusions

I. La granulie cancéreuse du poumon est une affection rare, qu'on voit presque toujours comme complication d'un cancer digestif, chez les sujets relativement jeunes, ne dépassant pas la quarantaine.

II. L'affection présente cliniquement la symptomatologie et l'allure de la granulie tuberculeuse avec laquelle sa confusion est difficile à éviter.

III. Le diagnostic se fondera sur la constatation d'antécédents dyspeptiques. On s'efforcera de prouver le cancer digestif latent par l'examen du suc gastrique et par la radiologie gastrique. L'absence de température peut fournir un assez bon élément de diagnostic en faveur de granulie cancéreuse.

IV. L'évolution est fatale et n'excède en général pas plus de quatre semaines. La mort survient par asphyxie aiguë et insuffisance cardiaque.

V. L'envahissement des poumons par la métastase peut se faire :

- Par voie sanguine ;
- Par voie lymphatique.

VI. A l'examen macroscopique sur la table d'autopsie, les lésions présentent beaucoup d'analogie avec les lésions de granulie tuberculeuse. A l'examen histologique sur les coupes du poumon, on voit le nodule cancéreux, caractérisé principalement par trois sortes de lésions :

- Alvéolite cancéreuse ;
- Lymphangite cancéreuse ;
- Réaction congestive péri-nodulaire.

Vu, le Doyen :

BALTHAZARD.

Vu, le Président :

ACHARD.

Vu et permis d'imprimer :

Le Recteur de l'Académie de Paris,

S. CHARLÉTY.

Bibliographie

- ACHARD, BARIÉTY, DESBUQUOIS et STERNFELD. — Granulie cancéreuse des poumons secondaire à un cancer latent de l'estomac. *Bull. Mém. Soc. Méd. des Hôpit.* Séance du 30 Janvier 1931.
- ANDRAL. — Cliniques Médicales, 1840.
- AUVRAY. — Société Anatomique, 1893.
- BARD. — Lymphangite pulmonaire généralisée (*Semaine Médicale*, 1906).
- BARD. — Du diagnostic de la lymphangite pulmonaire cancéreuse généralisée. (*Revue Méd. de la Suisse romande*, 1918.)
- BERNARD et CAÏN. — La lymphangite généralisée cancéreuse du poumon. (*Arch. de Méd. Exp. et Anat. Path.*, 1913.)
- BOCCARD. — La forme asphyxiante aiguë de la carcinose secondaire du poumon. (Thèse de Paris, 1925.)
- CLAUDE. — A propos d'un cas d'asphyxie tuberculeuse aiguë. (Thèse de Paris, 1922.)
- DALLA et VALENTI. — La carcinose lymphangitique généralisée pleuro-pulmonaire. (*Arch. di Path. e Clinica medica*, 1923.)

- FARGUES. — La forme lymphangitique de la carcinose secondaire aiguë du poumon. (Thèse de Paris, 1924.)
- GIRODE. — Lymphangite cancéreuse. (*Arch. Gén. de Méd.*, 1889.)
- HILLAIRET. — Observation d'angioleucite pulmonaire dans le cancer de l'estomac. (*Bull. de la Soc. Méd. des Hôp.*, 27 mars 1874.)
- HUGUENIN et DELARUE. — Etude de granulie cancéreuse. (*Am. d'An. Path.* Tome VII. Avril 1930.)
- LEVIN et SITTENFIELD. — *Journal of experimental Medicine*, 1911.
- LÆPER et TURPIN. — La forme embolique massive de la carcinomatose secondaire aiguë du poumon. (*Arch. Médic. Chir. de l'App. Resp.*, 1926.)
- MENETRIER. — Le cancer.
- OBERLING. — Revue d'Hygiène de Strasbourg, 1922.
- RAYNAUD. — Mémoire sur l'angioleucite du poumon. (*Bull. de la Soc. Méd. des Hôp.*, Paris, 13 mars 1874.)
- THIELLE. — Contribution à l'étude clinique et radiologique du cancer secondaire du poumon. (Thèse de Paris, 1927.)
- TROISIER. — Recherches sur les lymphangites pulmonaires. (Thèse de Paris, 1874.)

TROISIER et LETULLE. — Note sur la lymphangite cancéreuse du poumon. (*Arch. de Méd. exp. et d'anat. Path.*, 1901.)

TURPIN. — Le cancer secondaire du poumon, (*Journal de Méd. et de Chir.*, 1929.)
